

Miša Fister¹, Jelka Lindič²

Holesterolni embolizmi

Cholesterol Embolism Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: embolizem holesterolni, ateroskleroza

Holesterolni embolizmi so klinični sindrom, ki nastane, ko se odkrušijo delci ateromatozne lehe v večjih arterijah in kristali holesterola posledično zaprejo manjše arterije. Največkrat nastanejo po predhodnih posegih na ožilju, lahko pa tudi spontano. Zaradi raznolikosti možnih prizadetih organov predstavlja diagnostični izziv. V klinični sliki najpogosteje izstopajo prizadetost kože (sindrom modrega prsta, livedo retikularis), ledvic (akutno poslabšanje ledvičnega delovanja) in bolečine v trebuhu. Bolniki so ponavadi starejši in imajo generalizirano ateroskleroza z ali brez predhodnih zapletov. Diagnozo lažje postavimo pri akutnem poteku, pomisliti pa moramo tudi na kronične embolizme, ki ne dajejo tako dramatične klinične slike. Zanesljivo jih lahko dokažemo le z biopsijo prizadetega organa, ki pokaže prisotnost holesterolnih kristalov v manjši arteriji. Smrtnost zaradi holesterolnih embolizmov je visoka, zdravljenje pa le simptomatsko z ukrepi za preprečevanje ateroskleroze.

ABSTRACT

KEY WORDS: embolism cholesterol, atherosclerosis

Cholesterol embolism is a clinical syndrome in which cholesterol crystals break from an atheromatous plaque in a larger artery and occlude the lumen of small peripheral arteries. It commonly occurs after vascular intervention procedures, but can also occur spontaneously. Because of possible involvement of any organ system, the syndrome represents a diagnostic challenge. In clinical presentation, the most commonly involved organs are the skin (in the form of blue toe syndrome or livedo reticularis) and kidneys (acute kidney failure), and there may also be abdominal pain. Patients are usually older and have generalized atherosclerosis, with or without its well-known manifestations. The diagnosis is more easily made when an embolism occurs acutely rather than when they are chronic. The diagnosis can be confirmed only by biopsy of the affected area that shows cholesterol crystals in the lumen of small arteries. Mortality from cholesterol embolisms is high, and their treatment is only symptomatic, aimed at slowing the progress of atherosclerosis.

¹ Miša Fister, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Doc. dr. Jelka Lindič, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

UVOD

Holesterolna embolizacija pomeni zaporo manjših arterij, ki jih povzroči embolus, sestavljen iz holesterola ali njegovih estrov, oziroma fragmenti ateromatozne lehe iz arterijske intime (1). Klinično je za holesterolno embolizacijo značilen trias: nenadno poslabšanje ledvičnega delovanja, porast krvnega tlaka in distalna ishemija, ponavadi prstov na nogah, ki se pojavi po invazivni preiskavi arterijskega žilja ali srca (2). Holesterolni embolusi se lahko pri bolnikih s hudo generalizirano aterosklerozo in nestabilnimi lehami sprožijo spontano, opisani so pri bolnikih z antikoagulantnim ali antifibrinolitičnim zdravljenjem, najpogosteje pa so posledica invazivnih posegov na arterijskem žilju (3–5). Bolezen lahko ogroža življenje in je kot taka premalokrat prepoznana. Zaradi raznolikosti kliničnega poteka je postavitev prave diagnoze zelo zahtevna.

ETIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Za nastanek holesterolnih embolusov je nujna sočasna huda ateroskleroza. Tveganje za holesterolno embolizacijo se povečuje z velikostjo ateromatozne lehe v velikih žilah (6). Dejavniki tveganja za nastanek holesterolnih embolizmov so povezani z dejavniki tveganja za aterosklerozo, z invazivnimi posegi in antikoagulantno oz. antifibrinolitično terapijo (4, 5, 7–9).

Dejavniki tveganja za aterosklerotično srčno-žilno bolezen so:

- moški spol,
- arterijska hipertenzija,
- kajenje,
- hiperholesterolemija,
- sladkorna bolezen,
- starost nad 55 let.

Iatrogeni dejavniki, ki lahko pri pacientu z obstoječo aterosklerozo sprožijo holesterolne embolizme, pa so:

- angiografija,
- angioplastika,
- kirurški poseg na žilju,
- oživljanje,
- antikoagulantno zdravljenje,
- antifibrinolitično zdravljenje,
- uvajanje intraaortne balonske črpalke.

Večina spontanih holesterolnih embolizmov iz aortnih leh nastane pri bolnikih s hudo aterosklerozo. Aterosklerotične lehe aorte so pomemben vir embolusov, ki povzročijo ishemično bolezen možganov ali arterijsko embolizacijo drugih organov (9). Holesterolni embolizmi nastanejo, ko se del ateromske lehe v intimi aterosklerotično spremenjenih arterij spontano odkruši in holesterolni kristali potujejo s krvjo distalno po arteriji. Kristali imajo šivanki podobno podolgovato bikonkavno obliko in so premajhni, da bi povzročili popolno zaporo majhnih arterij (premera 100 do 200 mikrometrov), v katerih se zagotovi. Ker povzročijo vnetje endotela in agregacijo trombocitov, nastane v nekaj tednih ali mesecih delna ali popolna zapora manjših arterij, ki vodi do ishemije tkiva s posledično fibrozo in do poslabšanja delovanja prizadetega organa (10).

Kar pri 75 % bolnikih je vzrok holesterolnih embolizmov iatrogen. Mehanizem nastanka je povezan z lokalno poškodbo žilne stene zaradi angiografskega posega ali poškodbe aorte (med operacijo ali pri topi poškodbi), ki povzroči odlučenje večje holesterolne lehe in posledično zaporo večje arterije z nastankom infarkta. Posledica je slabše delovanje prizadetega organa. Nestabilna aterosklerotična leha naj bi bila vzrok holesterolnim embolizmom tudi pri bolnikih, zdravljenih z antikoagulantno ali antifibrinolitično terapijo (4, 5, 11).

EPIDEMIOLOGIJA

Pojavnost (incidenca) in pogostnost (prevalenca) holesterolnih embolizmov sta neznan, saj jih je težko dokazati. Ker holesterolni embolizmi lahko potekajo asimptomatsko, so njihove posledice dostikrat pripisane drugim vzrokom (12). V študijah, ki so želele opredeliti pogostnost, so kot kazalec prisotne bolezni uporabljali porast koncentracije kreatinina v serumu, ki je nespecifični pokazatelj, ali pa histološki dokaz pri obdukcijah. Ocenjujejo, da so holesterolni embolizmi vzrok za ateroembolično ledvično bolezen pri kar 10 % bolnikov z neopredeljeno ledvično odpovedjo, zato so ateroembolično ledvično bolezen poimenovali celo »nefrološka Pepelka« (13). Spontani holesterolni embolusi so

bili opisani pri 1,9–13 % bolnikov (14, 15). Biopsije tkiv pri obdukcijah bolnikov z različnimi boleznimi so pokazale naslednjo incidenco holesterolnih embolusov (2):

- poseg na anevrizmi trebušne aorte do 77 %,
- anevrizma aorte 31 %,
- huda bolezen aorte 13–16 %,
- blaga bolezen aorte 1–2 %.

Pacienti po opravljeni angiografiji lahko doživijo holesterolne embolizme v 25–30 %. V prospektivni študiji so ugotovili, da pri več kot 50 % pacientov, ki so jim opravili perkutano transluminalno koronarno angioplastiko (PTCA), kateter popraska po steni aorte in odlušči vidne kristale holesterola ali tromb, vendar do klinično očitnega embolizma pride samo v manjšem številu teh primerov (16). Po PTCA so tako opisali holesterolne embolizme pri 2,5–3 % bolnikov.

Pacienti, ki imajo aterosklerotično zožitev ledvičnih arterij, imajo po angiografiji ledvičnih arterij približno 2 % tveganje za holesterolne embolizme, po angioplastiki ledvičnih arterij pa 1,4–3 % (2, 17–19).

Holesterolni embolizmi se v 1–4,3 % pojavijo po jemanju antikoagulantne ali antifibrinolitične terapije, sproži pa jih krvavitev v leho (20, 21).

Holesterolni embolizmi so opisani tudi po presaditvi ledvice. Vzrok je huda ateroskleroza prejemnika, pogostejša pa je ateroskleroza dajalčevih arterij (10).

KLINIČNA SLIKA

Tipičen bolnik s tveganjem za holesterolne embolizme je moški, starejši od 60 let, z anamnezo dolgoletne arterijske hipertenzije, kadilec, z generalizirano aterosklerozo. Pri takem bolniku z akutno oz. subakutno ledvično okvaro in znaki perifernih embolusov po invazivni preiskavi moramo pomisliti na holesterolne embolizme (22).

Holesterolni embolizmi lahko potekajo tiho ali pa dramatično. Izraženost klinične slike je povezana z obsežnostjo embolizacije in že prej prisotno boleznijo prizadetih organov. Dramatična klinična slika je večinoma posledica večjega števila holesterolnih kristalov, ki se odluščijo iz lehe v aorti in se zagozdijo v manjših arterijah. Embolusi lahko prizadejejo povirje ledvičnih, mezenteričnih, črev-

ničnih, karotidnih, venčnih in manjših arterij, kar lahko povzroči ishemijo prstov ali kože in poškodbe notranjih organov, zato imajo bolniki lahko prizadetih več različnih organov:

- ledvice (v 75 %),
- kožo (v 60 %),
- možgane (v 14 %),
- prebavila (v 31 %),
- jetra (v 17 %),
- vranico (v 55 %),
- trebušno slinavko,
- srčno mišico in
- oči.

Klinična slika je zato lahko podobna sistemskemu ANCA pozitivnemu vaskulitisu ali subakutnemu bakterijskemu endokarditisu (23, 24).

Kar 21 % bolnikov ima splošne simptome:

- povišano telesno temperaturo,
- mialgije,
- glavobol in
- izgubo telesne teže (25).

V klinični sliki so v ospredju:

- livedo retikularis,
- sindrom modrega prsta (angl. *blue toe syndrome*),
- akutna ledvična okvara in
- ishemija črevesa.

Pojavijo se lahko tudi

- slabost,
- bruhanje,
- krvavitve iz gastrointestinalnega trakta,
- bolečine v trebuhu zaradi akutnega pankreatitisa ali akutnega holecistitisa in ileusa.

Možna sta tudi akutni koronarni sindrom in ishemična bolezen možganov z nevrološkim deficitom.

Značilne simptome in znake zaradi prizadetosti različnih organskih sistemov prikazujemo v tabeli 1 (2, 26).

Klinično se holesterolni embolizmi najpogosteje izrazijo na koži. Livedo retikularis je mrežast (retikularen) eritematozen izpuščaj, ki pobledi na pritisk. Lahko je rdeč, moder ali ulceriran, odvisno od krvnega pretoka v prizadeti del kože.

Sindrom modrega prsta je boleča, lokalizirana nekroza prstov na nogi, ki lahko privede do amputacije (slika 1).

Tabela 1. *Simptomi in znaki holesterolnih embolizmov.*

Sistemske znake in simptome	subfebrilna telesna temperatura kaheksija mialgije hiperkatabolno stanje
Prizadetost kože	livedo retikularis sindrom modrega prsta krvavitve pod nohti (<i>splinter</i> krvavitve) periferni infarkt in gangrena (predvsem spodnjih okončin) periferna cianoza ulceracije purpura, ki je podobna vaskulitični nodozni eritem (lat. <i>erythema nodosum</i>) petehije
Srčno-žilna prizadetost	tahikardija nenadno zvišanje krvnega tlaka, lahko tudi maligna arterijska hipertenzija akutni miokardni infarkt kongestivno srčno popuščanje livedo retikularis in ishemija perifernega tkiva kljub tipnim perifernim pulzom
Ledvična prizadetost	oligurija akutna ledvična okvara
Prizadetost prebavil	slabost bruhanje krvavitve iz prebavil bolečine v trebuhu driska infarkt črevesja ileus perforacija črevesja akutni pankreatitis akalkulozni holecistitis akutni hepatitis
Prizadetost oči in živčevja	Hollenhorstove lehe v arterijah mrežnice možganska kap paraplegija zmedenost delirij in demenca
Prizadetost žlez	insuficienca suprarenalnih žlez
Prizadetost pljuč	akutna dihalna stiska

Splinter krvavitve so majhne, vzporedno z nohtom potekajoče krvavitve, ki so videti kot trske. Nastanejo zaradi majhnih holesterolnih embolusov (slika 1). Če ni pridružene periferne arterijske okluzijske bolezni, lahko nad prizadetimi predeli kože velikokrat normalno otipamo pulz, ker so prizadete samo manjše arterije ali arteriole (27).

Ledvična okvara (akutna, subakutna ali kronična) je prisotna v 50–75 % primerov hole-

sterolnih embolizmov (8, 10, 25). Pri tretjini bolnikov nastane akutna ledvična okvara s hitrim slabšanjem ledvičnega delovanja, ki ga spremljajo oligurija, izrazit porast krvnega tlaka ali iztirjenje že obstoječe arterijske hipertenzije zaradi povečanega izločanja renina iz ishemičnega ledvičnega tkiva (10). Pri ostalih bolnikih je slabšanje ledvičnega delovanja počasnejše, najvišjo vrednost serumske koncentracije kreatinina ugotovimo po 8 ted-



Slika 1. Sindrom modrega prsta in drobne nekroze na stopalu; pod nohtom 2. prsta so vidne podnohtne splinter krvavitve.

nih od angiografskega posega, nato pa se lahko ledvično delovanje delno izboljša (24).

Zaradi ishemije v predelu trebušne slinavke in mezenterija so pogoste bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje (10).

Ob pridruženih prizadetosti mišic spodnjih okončin ti bolniki tudi hitro izgubljajo telesno težo (10).

Klinična slika nas zaradi raznolikosti tako lahko zavede, saj je od vzroka nastanka holesterolnih embolusov preteklo že nekaj tednov ali mesecev.

DIAGNOZA

Diagnozo lahko hitro postavimo ob fulminantni izraženosti holesterolnih embolizmov nekaj dni po invazivni preiskavi ali kirurškem posegu na žilju, če se pojavijo pomodreli prsti in livedo retikularis sočasno z akutno odpovedjo ledvic. Diagnoza je težja ob subakutnem ali kroničnem poteku holesterolnih embolizmov, še posebej če na kronični potek embolizmov sploh ne pomislimo.

Laboratorijski testi so nespecifični; ponavadi najdemo:

- levkocitozo,
- anemijo,
- zvišano sedimentacijo in
- zvišano koncentracijo C-reaktivnega proteina (CRP) v krvi.

Pri polovici bolnikov najdemo eozinofilijo, ki je prehodna (28).

Ledvična okvara lahko poteka akutno, subakutno ali kronično s povišanjem koncen-

tracije kreatinina v serumu (10). Izvid seča je lahko normalen, prisotna je blaga tubulna proteinurija zaradi tubulointersticijske prizadetosti ledvic. Za fazo imunološkega vnetja pa je značilna proteinurija z eritrociturijo in levkociturijo (eozinofilurijo). Proteinurija je redkokdaj nefrotska.

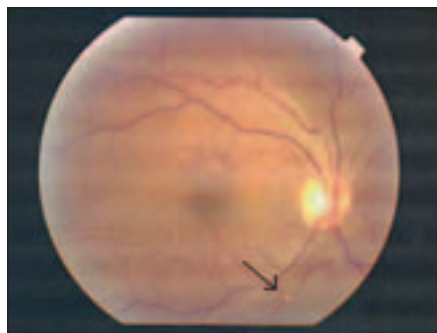
Če so prizadete skeletne mišice, je zvišana serumska koncentracija kreatinin-kinaze (CK), pri prizadetosti žolčnika, jeter, trebušne slinavke pa AST, ALT, gama-GT, bilirubin, amilaza, lipaza, CK v serumu. Pri ishemiji črevesja ugotovimo zvišano serumsko koncentracijo laktat-dehidrogenaze (LDH) (24).

Zaradi imunološkega vnetja je lahko znižana serumska koncentracija frakcij komplemента C3 in C4 (pri 25–75%) in nespecifično tudi titer protitjernih protiteles (ANA) in revmatoidni faktor (RF) (24).

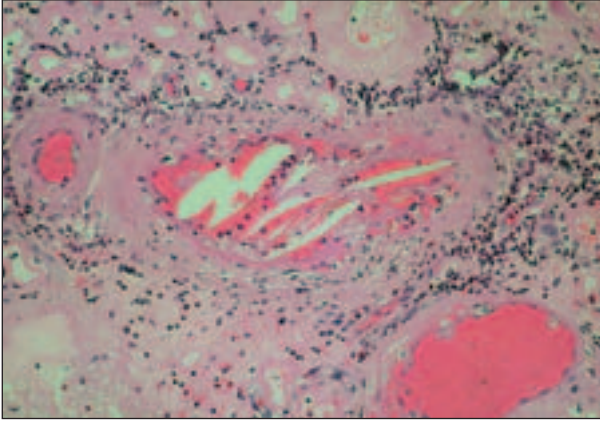
Z ultrazvočnim (transezofagealnim) ali magnetnoresonančnim pregledom aorte lahko pri bolnikih potrdimo hudo aterosklerozo z ulceriranimi ali nestabilnimi lehami, še posebej v predelu aortnega loka.

Diagnozo potrdimo z biopsijo kože prizadetih predelov, fundoskopijo (pojav Hollenhorstovih leh v mrežnični arteriji) (slika 2), po potrebi tudi biopsijo mišic, kostnega mozga, sluznice želodca ali širokega črevesja. V 80% ob naštetih biopsijah najdemo holesterolne kristale in ni potrebe po diagnostični biopsiji ledvic, ki jo moramo za potrditev diagnoze opraviti le v 20% (10, 29).

V histoloških preparatih odvzetea tkiva se na mestu holesterolnih kristalov pojavi praznina, ker se kristali med fiksacijo tkiva



Slika 2. Slika očesnega ozadja, ki prikazuje Hollenhorstovo leho (holesterolni embolus) v veji arterije centralis retinae.



Slika 3. Histološki prikaz ateroembolične ledvične bolezni. Na mestu holesterolnih kristalov ostane po fiksaciji prazna špranja; vidna je vnetna proliferacija intime z zaporo žilne svetline. Vir: prof. dr. Tomaž Rott, dr. med., Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

raztopijo (slika 3). Kristali v žili sprožijo agregacijo trombocitov in trombozo. Tromb nato lizira, okrog kristala pa se v žili razvije vnetna reakcija (progresivni fibrozni endarteritis), kar še dodatno zmanjša pretok in poveča obsežnost poškodbe tkiva (10, 26).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Holesterolnih embolizmov ne smemo zamenjati s trombembolizmom. Ta predstavlja pogostejši zaplet nestabilnih arterijskih leh, kjer na lehah nastane tromb, ki povzroči embolizacijo večjih ali srednje velikih arterij, klinično najpogosteje v obliki srčnega ali možganskega infarkta (slika 4) (9).

Zaradi različnih kliničnih izraženosti holesterolnih embolizmov je diferencialnih

diagnoz veliko. Najpogosteje najprej pomislimo na aterosklerotično zaporo ledvičnih arterij ali na hipertenzivno ledvično bolezen. Od kontrastne ledvične okvare se ateroembolična ledvična bolezen loči po kasnejšem nastanku, saj se kontrastna okvara pojavi po nekaj dneh in nato relativno hitro izzveni, pri ateroembolični bolezni pa je poslabšanje ledvičnega delovanja kasno z vrhom po 8 tednih od posega. Pomisliti moramo na sistemске bolezni, npr. trombembolizem, vazospastične bolezni (Raynaudov fenomen, lupus pernio), nodozni poliarteritis, aortno disekcijo ipd. (23, 30). Livedo retikularis se lahko pojavi tudi pri vaskulitidih različne etiologije, infekcijah, krioglobulinemiji, antifosfolipidnem sindromu in pravi policitemiji (lat. *polycythaemia vera*). Diferencialna diagnoza je glede na to, ali se ledvično delovanje slabša hitro ali počasi, različna (tabela 2, tabela 3) (10, 28).

ZDRAVLJENJE

Holesterolnih embolizmov ne moremo pozdraviti, lahko pa bolnika zdravimo simptomatsko in preventivno. Kontroliranih prospektivnih študij ni. Življenje ogroža predvsem ishemijska prebavil, možganov in venčnih (kronarnih) arterij. Podporno zdravljenje bolnikov z odpovedjo ledvic predstavlja hemodializa.

Zaradi hude ateroskleroze je treba bolnike agresivno zdraviti z zdravili za sekundarno preventivo srčno-žilnih bolezni (aspirin, statini, zdravila za zniževanje krvnega tlaka, opustitev kajenja ter zdravljenje sladkorne



Slika 4. Prikaz organov, ki jih prizadenejo holesterolni embolizmi (rdeče pike), in organov, ki jih prizadenejo trombembolizmi (zeleni pike).

Tabela 2. Diferencialna diagnoza holesterolnih embolizmov pri nenadnem poslabšanju ledvičnega delovanja.

Diferencialna diagnoza	Kontrastna nefropatija	Hitro napredujoči glomerulonefritis	Holesterolni embolizmi
Prizadetost organov	prizadete le ledvice	eritrociturija, proteinurija	prizadetih več organskih sistemov
Ledvično delovanje	se začne popravljati po 3–5 dneh	eritrociturija, proteinurija	se lahko delno izboljša ali še dodatno poslabša zaradi proženja novih embolusov
Značilni laboratorijski izvidi	povišana serumska koncentracija kreatinina	povišana serumska koncentracija kreatinina, eritrociturija, proteinurija	povišana serumska koncentracija kreatinina, CRP, SR, levkocitoza, eozinofilija in eozinofilurija

Tabela 3. Diferencialna diagnoza holesterolnih embolizmov pri subakutnem ali kroničnem poteku.

Diferencialna diagnoza	Stenoza ledvičnih arterij	Hipertenzivna ledvična bolezen	ANCA vaskulitis	Holesterolni embolizmi
Prizadetost sistemov	prizadete ledvice, zvišan krvni tlak	prizadete ledvice, zvišan krvni tlak	prizadetost več organskih sistemov	prizadetih več organskih sistemov
Ledvično delovanje	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno	se lahko postopoma poslabšuje ali je stabilno
Laboratorijski izvidi	normalen izvid seča	normalen izvid seča ali blaga proteinurija	povišan CRP, SR, levkocitoza, pozitivna ANCA, eritrociturija, proteinurija	povišana serumska koncentracija kreatinina, CRP, SR, levkocitoza, eozinofilija, proteinurija eritrociturija, eozinofilurija

bolezn). Statini stabilizirajo in dosežejo regresijo aterosklerotičnih leh, zato izboljšajo preživetje pacientov s holesterolnimi embolizmi (14, 31, 32). Zaviralci ACE so se v zgodnjem obdobju bolezn izkazali za učinkovite pri zdravljenju arterijske hipertenzije.

Boleče kožne nekrotične spremembe in okvaro ledvic so zdravili z iloprostom, analogom prostaciklina, ki je izboljšal kožne spremembe, zmanjšal bolečine in izboljšal ledvično delovanje (33).

V literaturi je opisan uspešen Belenfantov protokol zdravljenja (29): prenehanje z antikoagulantnim zdravljenjem in opustitev nadaljnjih invazivnih posegov na žilju, zdravljenje arterijske hipertenzije z angiotenzinskimi receptorskimi blokatorji in vazodilatatorji in ureditev volemije z diuretiki zanke in hemodializo, uvedba parenteralne prehrane, ob zvišanem CRP pa še uvedba kortikosteroidov.

Zaradi sočasnega imunološkega vnetja je bilo tudi pri nekaterih drugih bolnikih s po-

višanim CRP v krvi uspešno zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (34).

Pri preprečevanju holesterolnih embolizmov se moramo predvsem odločiti o smiselnosti morebitnih nadaljnjih invazivnih posegov na žilah in pretehtati tveganja zaradi antikoagulantnega zdravljenja, saj lahko z dodatnimi invazivnimi preiskavami bolnikovo stanje še poslabšamo.

PROGNOZA

Holesterolni embolizmi so razlog za veliko smrtnost (64–81 %), še posebej, če ima bolnik prizadeto črevesje, možgane, srce, hrbrtenjačo ali trebušno slinavko (21). Študija pacientov s holesterolnimi embolusi po kateterizaciji srca je pokazala 16 % smrtnost pacientov še v bolnišnici. 90 % bolnikov, pri katerih je bilo hudo prizadetih več organskih sistemov, je umrlo v 3 mesecih. Funkcija prizadetih organov se čez čas lahko do neke mere popravi, lahko pa se še poslabša ter privede do smrti (2).

Prognoza je slabša tudi pri akutni odpovedi ledvic, verjetno zaradi večjega obsega embolusov. Ledvična odpoved ni vzrok smrti, saj je bolnike s končno ledvično odpovedjo možno zdraviti s hemodializo; peritonealna dializa ni ustrezna metoda zaradi možne prizadetosti črevesja. V 2-letni študiji Scolarija s sodelavci so pokazali, da je kar 30 % pacientov potrebovalo dializno zdravljenje do konca življenja. Preživetje po 1. in 2. letu je bilo 83 % in 75 %. Glavni vzrok smrti je bila prizadetost srčno-žilnega sistema. Pridružene bolezni in višja starost še poslabšajo prognozo in povečajo možnost za smrt zaradi holesterolnih embolizmov (22).

PRIKAZ BOLNIKA

65-letni moški, kadilec, je imel leta 2002 ugotovljeno arterijsko hipertenzijo in kronično ledvično bolezen 2. stopnje zaradi nedelujoče leve ledvice, vzrok takrat ni bil pojasnjen. Leta 2004 so se pojavile klavdikacijske bolečine v spodnjih okončinah. Leta 2005 je bila klavdikacijska razdalja 100 m. Takrat je imel v kliničnem statusu krvni tlak (RR) 130/55 mmHg, slišen šum nad desno karotidno arterijo, šumov v trebuhu niso opisovali, v izvidih pa serumsko koncentracijo kreatinina (S-kreatinina) 129 $\mu\text{mol/L}$; seč ni bil pregledan, UZ trebuha ni bil napravljen. Še vedno je kadil. Angiografsko je imel ugotovljeno zaporo srednjega do distalnega dela arterije femoralis superficialis levo, ki so jo uspešno razrešili s perkutano transluminalno angioplastiko (PTA). V terapiji je po odpustu prejemal aspirin, blokator β -receptorjev, blokator kalcijevih kanalčkov, zaviralec ACE, spironolakton in statin. Leta 2006 je imel RR 175/90 mmHg in zaradi ponovnih klavdikacijskih bolečin po razdalji 50 metrov invazivno diagnostiko, ugotovili so subtotalno zožitev femoropoplitealnega prehoda desno in opravili uspešno PTA. Pred preiskavo je bil S-kreatinin 144 $\mu\text{mol/L}$; vrednosti lipidov v krvi ob terapiji v zelenem območju, seč ni bil pregledan. Po odpustu je bil krvni tlak doma do 200/100 mmHg. Aprila 2007 je imel STEMI (angl. *ST elevation myocardial infarction*) spodnje stene, opravljena je bila perkutana koronarna intervencija (PCI) desne koronarne arterije (RCA) z vstavitvijo stenta. Ob tem je bil S-kreatinin 129 $\mu\text{mol/L}$,

pregled seča ni pokazal proteinurije, le minimalno eritrociturijo, albuminurija ni bila določena, UZ trebuha ni bil opravljen. Nadaljevali so z enako terapijo. Od takrat ni več kadil. Po odpustu so se mu pojavile bolečine v nogah in občutek šibkosti v nogah, kar so pripisali zdravljenju s statinom. Bolečine kljub ukinitvi zdravljenja niso popustile. Doma ni imel apetita in je shujšal. Junija 2007 je bil sprejet v bolnišnico zaradi bruhanja in palpatornih bolečin v epigastriju, ob tem so ugotovili S-kreatinin 373 $\mu\text{mol/L}$, blago zvišano serumsko koncentracijo amilaze, lipaze, povišano vrednost CK (7,17 $\mu\text{kat/L}$) in LDH (5,8 $\mu\text{kat/L}$), normalne transaminaze, povišano vrednost CRP 47 mg/L, levkocitov (11,2 $\times 10^9/\text{L}$) in normokromno normocitno anemijo s koncentracijo Hb v krvi 114 g/L. Seč ni bil pregledan. Napravili so UZ trebuha in ugotovili manjšo desno ledvico velikosti 8,6 cm s še ohranjenim parenhimom in manjšo levo ledvico velikosti 8,2 cm s povsem stanjšanim parenhimom, drugi organi v trebuhu so bili normalni. Ker je zavrnil gastroskopijo, so opravili rentgensko preiskavo želodca in dvanajstnika, ki je pokazala v antrumu želodca drobne nodularne zadebelitve. Zaradi neopredeljenega poslabšanja ledvičnega delovanja je bil nato sprejet na klinični oddelek (KO) za nefrologijo. Ob sprejemu ni imel kožnih sprememb. Krvni tlak je bil 136/74 mmHg, S-kreatinin 471 $\mu\text{mol/L}$, serumske koncentracije amilaze, lipaze, LDH so bile normalne, Hb 115 g/L, ni imel levkocitose ali eozinofilije; frakciji komplementa C3 in C4 sta bili normalni, Hep-2 test je bil negativen, ANCA negativna. V seču smo ugotovili minimalno eritrociturijo in mikroalbuminurijo s tubulno proteinurijo, eozinofilcev nismo dokazali. Zaradi poslabšanja ledvičnega delovanja smo ukinitvi zaviralec ACE, zaradi oligurije smo uvedli diuretik zanke. UZ ledvic je pokazal sfrknjeno levo ledvico velikosti 7,2 cm s stanjšanim parenhimom, desna ledvica je bila velika 9,7 cm, parenhim neena-komerne debeline in še ohranjen, zaradi slabe preglednosti pa ni bilo mogoče izključiti aterosklerotične zožitve ledvičnih arterij, kar bi lahko bil vzrok poslabšanja ledvičnega delovanja ob sočasnem jemanju zaviralca ACE. Zaradi šuma nad vratnimi arterijami je opravil UZ, ki je v karotidnih in vertebralnih arterijah potrdil aterosklerotične lehe, po morfo-

loških kriterijih nestabilne. Zaradi predhodno znane ishemične bolezni srca, periferne arterijske žilne bolezni in aterosklerotičnih sprememb vratnih arterij smo želeli z gotovostjo izključiti zožitev ledvičnih arterij. CT angiografija ledvičnih arterij je pokazala izrazito ateromatozo trebušne aorte s številnimi nepravilnimi naplastitvami, zaporo leve ledvične arterije in naplasteno desno ledvično arterijo, vendar brez hemodinamsko pomembne zožitve. Zaradi suma na holesterolne embolizme po predhodni invazivni diagnostiki (koronarografiji) smo opravili biopsijo kože in stegenske mišice, ki suma nista potrdili. S pregledom očesnega ozadja pa je okulist ugotovil Hollenhorstove lehe v mrežnici, kar je potrdilo sum na holesterolne embolizme. Od organov so bile glede na potek in opravljene preiskave prizadete ledvice, trebušna slinavka, gastrointestinalni trakt, skeletne mišice in mrežnica. Kljub ukinitvi zaviralca ACE se je ledvično delovanje še naprej slabšalo, tako da smo pričeli z nadomestnim hemodializnim zdravljenjem. V terapiji je še naprej prejemal aspirin, statin, blokator β -receptorjev, diuretik zanke, vezalce fosfatov in epoetin. Po pričetku zdravljenja s hemodializo je bil znova uveden tudi zaviralec ACE. Septembra 2008 je bil sprejet v bolnišnico zaradi STEMI sprednje stene, ugotovili so večžilno koronarno bolezen, rekanalizirali levo descendentno koronarno arterijo (LAD) in vstavili stent. Preiskava je bila opravljena preko femoralnega pristopa. Novembra 2008 je pričel bruhati, znova so ugotovili blago višje vrednosti amilaze, lipaze, LDH in CRP ter ga napotili na gastrokopijo, ki je pokazala le blag antralni gastritis in bulbitis. Simptomatiko bi lahko znova pripisali holesterolnim embolizmom po pred-

hodni invazivni diagnostiki. Decembra 2008 je prebolel NSTEMI (angl. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*), dva tedna pred tem je samovoljno prenehal jemati aspirin in klopidogrel. S koronarografijo s femoralnim pristopom so ugotovili trožilno koronarno bolezen s ponovno zožitvijo v stentiranem segmentu LAD, ki so jo dilatirali in znova stentirali. Dva tedna po odpustu je bila zaradi otekanja desne zgornje okončine z arterio-venso fistulo opravljena diagnostika, ugotovili so hemodinamsko pomembno zožitev desne podključnične arterije. Od odpusta s KO za nefrologijo (julija 2007) se diagnoza holesterolnih embolizmov kljub večkratnim hospitalizacijam na različnih oddelkih med odpustnimi diagnozami ni več pojavila.

ZAKLJUČEK

Holesterolni embolizmi so v klinični praksi pogost vzrok ateroembolične ledvične bolezni, saj so vzrok ledvične odpovedi pri kar 10% starostnikov (24). Dejavniki tveganja za nastanek so dejavniki tveganja za generalizirano aterosklerozo, najpogosteje pa se pojavijo po invazivnem žilnem posegu ali spontano pri bolnikih s hudo generalizirano aterosklerozo. Na bolezen pomislimo pri bolnikih, starejših od 50 let, z dejavniki tveganja za nastanek holesterolnih embolizmov in značilno klinično sliko – akutno poslabšanje ledvičnega delovanja s porastom krvnega tlaka in sindrom modrega prsta. Nепреpoznana bolezen je kljub morebitnemu nadomestnemu zdravljenju ledvične odpovedi s hemodializo vzrok za visoko smrtnost. Zdravljenje je simptomatsko z ukrepi za preprečevanje ateroskleroze (aspirin, statin) in ureditvijo arterijske hipertenzije.

LITERATURA

1. Dorland Newman WA. Dorland's illustrated medical dictionary, 29th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 167.
2. Kirkland L. Cholesterol embolism. Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/460428-overview>
3. Mittal BV, Alexander MP, Rennke HG, et al. Atheroembolic renal disease: a silent masquerader. *Kidney Int* 2008; 73 (1): 126–30.
4. Karalis DG, Quinn V, Victor MF, et al. Risk of catheter-related emboli in patients with atherosclerotic debris in the thoracic aorta. *Am Heart J* 1996; 131 (6): 1149–55.

5. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, et al. Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 (1): 70–7.
6. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, et al. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheromas: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 (5): 1085–90.
7. Matsuzaki M, Ono S, Tomochika Y, et al. Advances in transesophageal echocardiography for the evaluation of atherosclerotic lesions in thoracic aorta the effects of hypertension, hypercholesterolemia, and aging on atherosclerotic lesions. *Jpn Circ J* 1992; 56 (6): 592–602.
8. Doty JR, Wilentz RE, Salazar JD, et al. Atheroembolism in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75 (4): 1221–6.
9. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326 (4): 221–5.
10. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int* 2006; 69 (8): 1308–12.
11. Sharma PV, Babu SC, Shah PM, et al. Changing patterns of atheroembolism. *Cardiovasc Surg* 1996; 4 (5): 573–9.
12. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 1996; 100 (5): 524–9.
13. Scoble JE, O'Donnell PJ. Renal atheroembolic disease: the Cinderella of nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (8): 1516–7.
14. Scolari F, Ravani P, Pola P, et al. Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (69): 1584–90.
15. Cross SS. How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* 1991; 44 (10): 859–61.
16. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 (7): 1861–5.
17. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, et al. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24 (4): 713–27.
18. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (2): 211–6.
19. Jucgla A, Moreso F, Muniesa C, et al. Cholesterol embolism: still an unrecognized entity with a high mortality rate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (5): 786–93.
20. Nevelsteen A, Kuten M, Lacroix H, et al. Oral anticoagulant therapy: a precipitating factor in the pathogenesis of cholesterol embolization? *Acta Chir Belg* 1992; 92 (1): 33–6.
21. Modi KS, Rao VK. Atheroembolic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (8): 1781–7.
22. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007; 116 (3): 298–304.
23. Olin JW. Other peripheral arterial diseases. In: Goldman L, Bennett JC, Cecil RL, eds. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 362.
24. Lewis J, Greco B. Atheromatous and thromboembolic renovascular disease. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive clinical nephrology*. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 725–43.
25. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 cases in the English literature. *Angiology* 1987; 38 (10): 769–84.
26. Tunick PA. Embolism from aortic plaque: atheroembolism (cholesterol crystal embolism). Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=valve_hd/15961&selectedTitle=2=67&source=search_result
27. Falanga V, Fine MJ, Kapoor WN. The cutaneous manifestations of cholesterol crystal embolization. *Arch Dermatol* 1986; 122 (10): 1194–8.
28. Tunick PA. Clinical characteristics of renal atheroemboli. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renldis/16306&selectedTitle=1=67&source=search_result
29. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (5): 840–50.
30. Abdelmalek MF, Spittell PC. 79-year-old woman with blue toes. *Mayo Clin Proc* 1995; 70 (3): 292–5.
31. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 20–8.
32. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106 (23): 2884–7.
33. Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M. Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ* 2002; 324 (7332): 268–9.
34. Dahlberg J, Frecentese DF, Cogbill TH. Cholesterol embolism: experience with 22 histologically proven cases. *Surgery* 1989; 105 (6): 737–46.